

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 60-120812

(43)Date of publication of application : 28.06.1985

(51)Int.Cl.

A61K 31/59

(21)Application number : 58-226968 (71)Applicant : TEIJIN LTD

(22)Date of filing : 02.12.1983 (72)Inventor : NISHIKAWA OSAMU
UOTANI TAKAHIRO

(54) REMEDY FOR DIABETIC OSTEOPENIA

(57)Abstract:

PURPOSE: A pharmaceutical, containing active vitamin D3 such as 1α -hydroxycholecalciferol, 1α -24-dihydroxycholecalciferol, etc. as an active constituent, and very useful for treating diabetic osteopenia.

CONSTITUTION: A remedy for diabetic osteopenia containing active vitamin D3 such as 1α -hydroxycholecalciferol, 1α -24-dihydroxycholecalciferol, etc. in an amount of $0.1W10\mu g$. The administration of the active vitamin D3 remarkably increases the mineral content in bones of a patient with a diabetic osteopenia, e.g. osteoporosis or osteomalacia, as compared with a patient suffering from usual osteopenia and therefore is very useful for treatment. The above-mentioned remedy is preferably in the form of oral administration, e.g. gelatin soft capsule.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of
rejection]

[Kind of final disposal of application other than
the examiner's decision of rejection or
application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

① 日本国特許庁 (JP) ② 特許出願公開
 ② 公開特許公報 (A) 昭60-120812

③ Int.Cl.
 A 61 K 31/59

識別記号 場内整理番号
 ADF 6664-4C

④ 公開 昭和60年(1985)6月28日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全 5 頁)

⑤ 発明の名称 糖尿病性骨減少症治療剤

⑥ 特 願 昭58-226968
 ⑦ 出 願 昭58(1983)12月2日

⑧ 発明者 西川 修 小平市鈴木町2丁目772番地
 ⑨ 発明者 魚谷 淳弘 越谷市神明町2丁目92番1号
 ⑩ 出願人 奇人株式会社 大阪市東区南本町1丁目11番地
 ⑪ 代理人 弁理士 前田 純博

明 類 品

1. 発明の名称

糖尿病性骨減少症治療剤

2. 発明請求の範囲

- 活性型ビタミンD₃類を活性成分として含有する糖尿病性骨減少症治療剤。
- 活性型ビタミンD₃類が1α-ヒドロキシコレカルシフェロール、1α, 24-ジヒドロキシコレカルシフェロールなどの活性型ビタミンD₃類を活性成分として含有する糖尿病性骨減少症治療剤。
- 活性型ビタミンD₃類が1α, 24-ジヒドロキシコレカルシフェロールである特許請求の範囲第1項記載の糖尿病性骨減少症治療剤。
- 活性型ビタミンD₃類を0.1～1.0μgを含有する特許請求の範囲第1項～第3項のいずれか1項記載の糖尿病性骨減少症治療剤。
- 経口投与形態にある特許請求の範囲第1項～第4項のいずれか1項記載の糖尿病性骨減少症治療剤。
- 経口投与形態がゼラチンソフトカプセル剤

である特許請求の範囲第3項記載の糖尿病性骨減少症治療剤。

2. 発明の詳細な説明

本発明は糖尿病性骨減少症の治療剤に関する。更に詳細には本発明は1α-ヒドロキシコレカルシフェロール、1α, 24-ジヒドロキシコレカルシフェロールなどの活性型ビタミンD₃類を活性成分として含有する糖尿病性骨減少症の治療剤に関する。

1α-ヒドロキシコレカルシフェロール、1α, 24-ジヒドロキシコレカルシフェロール、1α, 25-ジヒドロキシコレカルシフェロールなどの活性型ビタミンD₃類は、体内内のカルシウムレベルを調節し、骨粗鬆症、骨軟化症などのいわゆる骨減少症に有用であることが知られている [U.S. Patent No. 4,622,801 ; Vitamin D (Vitamin D) : ベイシックリサーチ アンド インダストリカル アプリケーション (Basic Research and Its Clinical Application) (1979) 1099～1106] 。

時間:60-120812 (2)

一方、近年になって、活性型ビタミンD₃標と生体内のインシニリンレベルとの関係が注目されており、これらに関連して多くの報告がなされている。

これらの方かでも特記文献「エンドクリノロジー (Endocrinology), vol106, No2, 938 ~ 939, 1982」には、エウトリを用いた実験を行ないインシュリンが体内において、ビタミンD₃の代謝調節であると共に、25-ヒドロキシコレカルシフェロールの合成を促進することが記載されている。文献「サイエンス (SCIENCE), vol209, 923 ~ 925 (1980)」には、ラットの脾腫摘除実験を行ない、ビタミンD₃が脾腫からのインシュリンの分泌を促進し、他方ダルカソンの分泌抑制作用を与えないことが報告されている。

本誌文献 (リサーチ コミュニケーションズ
イン グミカル パーソロジイ アンド フア
ーマコロジイ (Research Communications in
Chemical Pathology and Pharmacology), vol.

38, No.1, J.15, 155 ~ 161 (1981) 」には、雌
賜中のグルコース及びインシュリンレベルが異
常に高くなっている遺伝的脂潤マウスを用い、
このマウスにナーキドロキシコレカルシフェ
ロールを投与することによって、雌賜中のグル
コース及びインシュリンレベルが正常値に戻り、
他方カルシウムレベルは影響を受けないことが
示されており、またナーキドロキシコレカル
シフェロールは生体内に存在するインシュリン
のレセプターの脂潤性を高めることが予想され
る旨の記載がなされている。

しかししながら本報告書の如るかぎり、1961年
ヒドロキシヨウカルシフエロール、3-O-, 2-O-
ジヒドロキシコレカルファニロールなどの活性
ビタミンD₃類が、インシエリンレベルの低下を
説明する根拠的根拠において、生体内の骨に
いかなる影響を及ぼすかについて報告した文献
はない。

本発病者らは、結核病の合併症として知られる肺結核性骨膜少症の患者に對し、エーピード

ドロキシコレカルシフェロール、17, 24-ヘシヒドロキシコレカルシフェロール等の活性剤ビタミンD₃剤を投与した場合に、いかなる影響を與えるかについて詳細に検討した結果、活性型ビタミンD₃剤の投与により無床矯正歯拔少症の患者の骨におけるミネラル蓄積が、通常の骨膜少症の患者に投与した場合に比べて著しく増大すること、従つて活性型ビタミンD₃剤が無床矯正歯拔少症の治療に統めて有用であることを見出し本発明に開拓したものである。

しかしして本発明は、脂性酸ビタミンD₃を活性成分として含有する脂性酸ビタミンD₃を用いた脂性酸D₃である。

本発明において用いられる活性剤ビタミンD₃類としては、例えば1-ヒドロキシコレカルシフェロール、1-、24-ヒドロキシコレカルシフェロール、1-、25-ヒドロキシコレカルシフェロール、1-、25-ヒドロキシコレカルシフェロール、1-、24-、25-トリヒドロキシコレカルシフェロール、1-、24-、25-トリヒドロキシコレカルシフェロール、1-、24-、25-トリヒドロキシコレカルシフェロールが詳しい。

これらの活性物質は、D₂受容体に作用する化合物であり、例えばジャーナルオブアメリカンケミカルソサエティ (J. Am. Chem. Soc.), 95, 2748 (1973); ケミカル フアマコロジカル ブレイン (Chem. Pharm. Bull.), 21, 2558 (1978); U.S. Patent 4, 028, 601 等に記載された方法により製造された方法により得るものである。

かかる活性酸ビタミンD₃類は、甲状病性骨軟少症の発症に投与した場合、粗略の骨に対するミネラル富量を、酒石酸の骨軟少症の患者に投与した場合に比べて著しく増大する。従つて、酒石酸ビタミンD₃類を活性酸とすると概測は甲状病性骨軟少症の発症に極めて有効である。

本発明で育う糖尿病性骨頭少症とは、糖尿病の長期化により、骨粗鬆症、骨軟化症などのいわゆる骨頭少症を併発した病態を指す。

活性型ビタミンD類の投与は経口、非経口のいずれでもよく、非経口投与としては筋肉内、皮下、筋膜内、腹膜投与などが挙げられる。なかでも経口投与が好ましく、従つて本発明の始

特開昭60-120812(3)

製剤は粉口投与溶液にあるのが好ましい。活性型ビタミンD₃類を活性成分とする脂溶性骨減少症治療剤の都幾として、例えばカプセル剤、錠剤、散剤、顆粒剤、錠前、アルコール液剤剤、油性液剤剤、水性液剤剤などが挙げられる。カプセル剤としては、ゼラチンソフトカプセル剤が好ましい。

油性液剤剤の都幾としては、植物油たとえばヤシ油、トウモロコシ油、油菜油、ココナッツ油、椰子油、米糠油、油状ニスティルたとえばポリソルベート80などを使用することができる。

錠剤、散剤、顆粒剤などは乳糖、でんぶん、タルク、ステアリン酸マグネシウム、糖などの通常の化合物を用いて、公知の方法により製造される。坐剤はカカオ脂またはそのトリグリセライドなどから通常の方法により得られる。

また、活性型ビタミンD₃類の保存寿命を延長するために、製剤中に抗酸化剤たとえばアスコルビン酸、ブチル化ヒドロキシーアニールを

たはヒドロキノンなどを混入することが有利である。また製剤の安定化を目的として活性型ビタミンD₃類をチーザイクロロキストリンあるいはメチル化チーザイクロキストリンによる包被化合物として用いることも出来る。

活性型ビタミンD₃類の投与量は0.0002～1.0μg/kg/day、好ましくは0.002～0.2μg/kg/dayの範囲が好ましい。従つて本発明の製剤中には活性型ビタミンD₃類を活性成分として0.1～1.0μg含有せしめるものが好ましい。

以上に詳述した如く、本発明によれば、活性型ビタミンD₃類を活性成分として含有する脂溶性骨減少症治療剤が提供され、かかる治療剤は、糖尿病状態により、骨粗鬆症、骨軟化症などのいわゆる骨減少症を併発した病態の治療に極めて有用である。

以下、本発明を実施例により更に詳細に説明する。

実施例 1

(1) 60～92才の老年者女性98例を以下の各群に分類し臨床試験を実施した。

第一群、活性型ビタミンD₃類非投与糖尿病性骨減少症患者：

32例の糖尿病を有する老年者女性例につき糖尿病コントロールを行なつたのみで2年間の骨密度測定(1カルシウム)(RMC)の測定を経時的に行なつた。

第二群、活性型ビタミンD₃類非投与骨粗鬆症患者：

210例の骨減少症患者につき骨密度のまま2年間でわたり骨密度の経時変化を測定した。

第三群、ヒドロキシコレカルシフェロール投与糖尿病性骨減少症患者：

14例の糖尿病性骨減少症患者に対しヒドロキシコレカルシフェロール1.0μg/dayを2年間にわたり投与し骨密度の経時変化を測定した。

第四群、ヒドロキシコレカルシフェロール投与骨粗鬆症患者：

一ル投与骨粗鬆症患者：

210例の骨減少症患者に対し、ヒドロキシコレカルシフェロール0.3～1.0μg/dayを2年間にわたり投与し骨密度の経時変化を調べた。

第五群、ヒドロキシコレカルシフェロール投与糖尿病性骨減少症患者：

13例の糖尿病性骨減少症患者に対しヒドロキシコレカルシフェロール1.0μg/dayを2年間にわたり投与し骨密度を調べた。

第六群、ヒドロキシコレカルシフェロール投与骨粗鬆症患者：

18例の骨減少症患者に対しヒドロキシコレカルシフェロール1.0μg/dayを2年間にわたり投与し骨密度の経時変化を調べた。

ところで骨密度の測定法は周知の方法であり、フォトアブソーブシオメトリー(photospectrometry)により行なつた。RMCの

説明

測定は治療前、治療後3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月、18ヶ月、24ヶ月において行った。治療前の骨塩含量（BMC）を100%とし、以後の値は治療効果に対する変化で示した。

なお採用としてこの1年間糖尿病患者の糖尿病治療は糖尿病コントロールが良好となるよう努めさせ、食事は1日1,800～1800kcalの食事制限を行なつた。

(1) 第一群～第六群における骨塩含量の経時変化の測定結果を第1回及び第2回に示した。

(2) 第1回により以下のことがわかる。

活性型ビタミンD₃を投与しない第一群、第二群では骨塩含量が低下し、1ヒドロキシコレカルシフェロールを投与した第三群（骨粗鬆症患者）の場合には骨塩含量が低下しない。

これに対し糖尿病性骨粗鬆症患者に1ヒドロキシコレカルシフェロールを投与した第三群の場合には骨塩含量が著しく増加する。このことから1ヒドロキシコ

ンカルシフェロールは特に糖尿病患者の治療に有用である。

(3) 第2回より以下のことがわかる。糖尿病ビタミンD₃を投与しない第二群では骨塩含量が低下し、1ヒドロキシコレカルシフェロールを投与した第五群には骨塩含量が増加する。尿細管性骨粗鬆症患者（）と健康者（）とを比べると第五群の増加が著しいことから1ヒドロキシコレカルシフェロールは骨粗鬆症患者の治療に用いられる。

実施例2

1ヒドロキシコレカルシフェロールに溶解し7mg/mlの濃度（セラチン1.0%液）部、グリセ

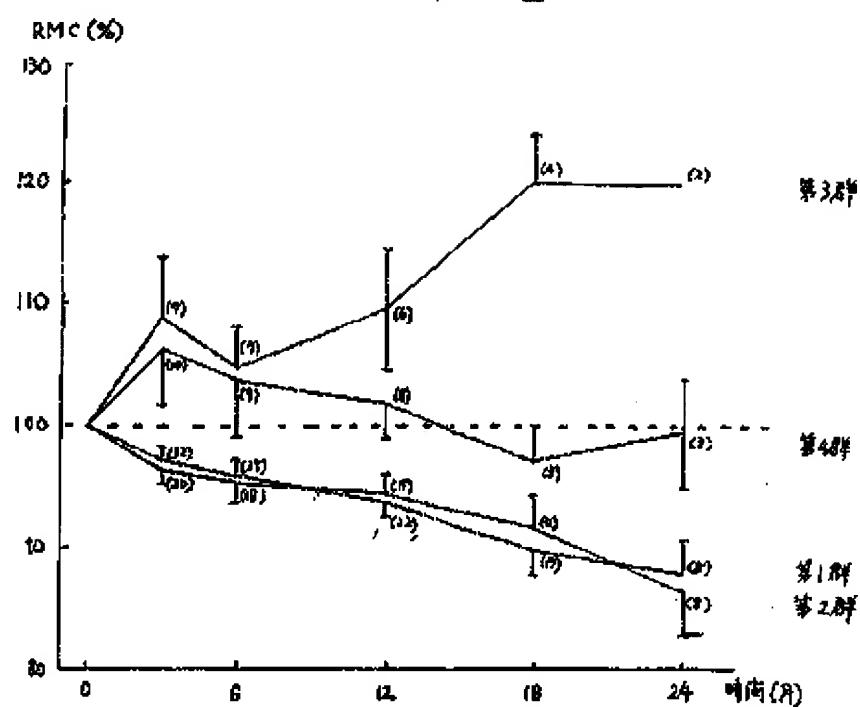
バラオキシ安息香酸ニアルミン量部、バラオキシ安息香酸プロピルラム量部、1-パラースルホフェニルアゾー-2-ナフトール-5-アセト酸ナトリウム塩0.5質量部および精製水より重鉛から成る創皮細胞成分を加熱溶解して複雑物とし、カプセルにつき1ヒドロキシコレカルシフェロールが1mg含有するようビニル式軟カプセル製造機を用いて剤皮を施してセラチンンソフトカプセル剤を製造した。

4. 図面の簡単な説明

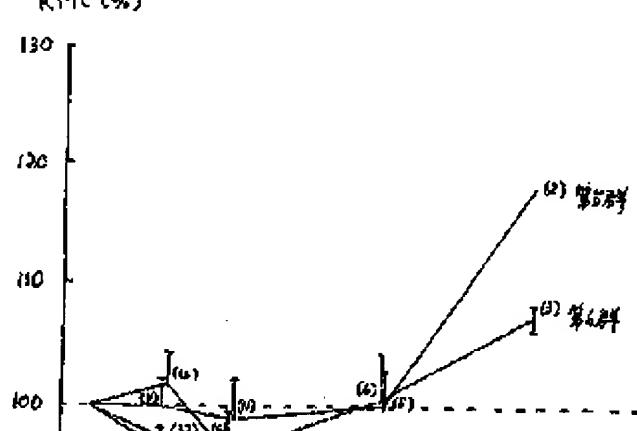
図1 初回測定前後骨粗鬆症患者に1ヒドロキシコレカルシフェロールを投与した場合の

資料號

第 1 圖



第2圖



[First Hit](#)[Previous Doc](#)[Next Doc](#)[Go to Doc#](#) [Print](#)

L2: Entry 1 of 3

File: JPAB

Jun 28, 1985

PUB-NO: JP360120812A

DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 60120812 A

TITLE: REMEDY FOR DIABETIC OSTEOPENIA

PUBN-DATE: June 28, 1985

INVENTOR-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

NISHIKAWA, OSAMU

UOTANI, TAKAHIRO

ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME

COUNTRY

TEIJIN LTD

APPL-NO: JP58226968

APPL-DATE: December 2, 1983

US-CL-CURRENT: 514/167

INT-CL (IPC): A61K 31/59

ABSTRACT:

PURPOSE: A pharmaceutical, containing active vitamin D3 such as 1α -hydroxycholecalciferol, 1α -24-dihydroxycholecalciferol, etc. as an active constituent, and very useful for treating diabetic osteopenia.

CONSTITUTION: A remedy for diabetic osteopenia containing active vitamin D3 such as 1α -hydroxycholecalciferol, 1α -24-dihydroxycholecalciferol, etc. in an amount of 0.1~10 μ g. The administration of the active vitamin D3 remarkably increases the mineral content in bones of a patient with a diabetic osteopenia, e.g. osteoporosis or osteomalacia, as compared with a patient suffering from usual osteopenia and therefore is very useful for treatment. The above-mentioned remedy is preferably in the form of oral administration, e.g. gelatin soft capsule.

COPYRIGHT: (C)1985, JPO&Japio

[Previous Doc](#)[Next Doc](#)[Go to Doc#](#)